



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 5/06, A61K 31/40, C07D 207/12		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/35310 (43) Date de publication internationale: 28 décembre 1995 (28.12.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00796</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 juin 1995 (16.06.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/07540 20 juin 1994 (20.06.94) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): CAPET, Marc [FR/FR]; 10, rue de la Galaise, F-94320 Thiais (FR). DUBROEUCQ, Marie-Christine [FR/FR]; 13, Villa de Malleville, F-95880 Enghein-les-Bains (FR).</p> <p>(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: PYRROLIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CHOLECYSTOKININE AND GASTRINE-RELATED DISORDERS</p> <p>(54) Titre: DERIVES DE PYRROLIDINE POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES LIES A LA CCK ET LA GASTRINE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I), in which R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined in the specification. The invention also concerns the salts of said compounds, the preparation thereof and the drugs containing same.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Composés de formule (I), dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont tels que définis dans la description, leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.</p>			

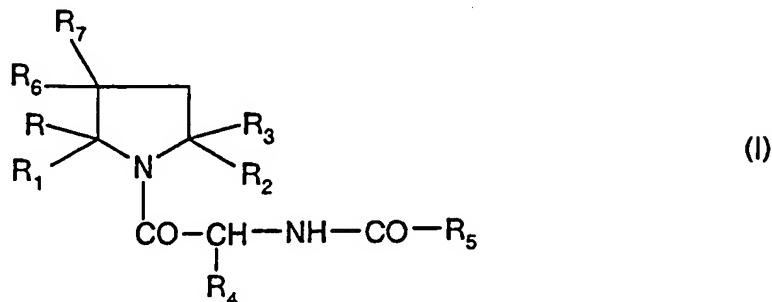
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

DERIVES DE PYRROLIDINE POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES LIES A LA CCK
ET LA GASTRINE

La présente invention concerne des dérivés de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphénylalkyle, cinnamyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiènyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxy-carbonyle, -CO-NR8R9, -NH-CO-CH3, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

10 15 20

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀, -(CH₂)_m-O-CO-R₁₁, -(CH₂)_m-NR₁₂R₁₃ ou un radical oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkyl-3 oxadiazolyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

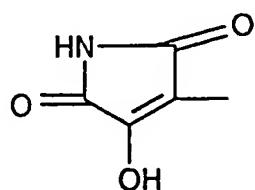
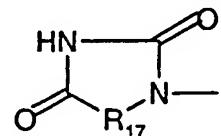
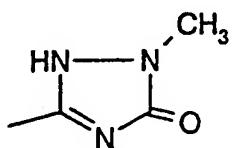
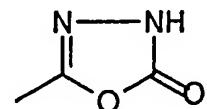
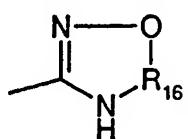
5 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₅ représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphtyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants

10 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo,

15 -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₄, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -CO-NH-CO-R₁₄,

20 -CO-NH-SO₂-R₁₄, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₅, -CO-NH-R₁₅,



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle
dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis
5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro,
amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy,

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou
phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
10 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

R₉ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement
substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halo-
gène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
15 hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes
de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substi-
tué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₀ représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy,
phényle ou -NR₁₂R₁₃,

20 R₁₁ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle
ou -NR₁₂R₁₃,

R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle,
cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plu-
sieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux al-
25 kyle, alcoxy et alkylthio,

R₁₃ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle
ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

5 R₁₄ représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R₁₅ représente un radical tétrazolyl-5,

R₁₆ représente C=O ou S=O,

10 R₁₇ représente O ou C=O,

n est égal à 0, 1 ou 2,

m est égal à 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

15 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène.

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

Lorsque R représente un radical alkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical isopropylidène.

25 Lorsque R représente un radical cycloalkyle, celui-ci est de préférence un radical cyclohexyle.

Lorsque R représente un radical cycloalkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical tétrahydrophényle, cyclopentadiène ou dihydrophényle.

Lorsque R représente un radical polycycloalkyle, celui-ci est de préférence un radical norbornyle ou adamantyle.

5 Lorsque R représente un radical polycycloalkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical norbornényle.

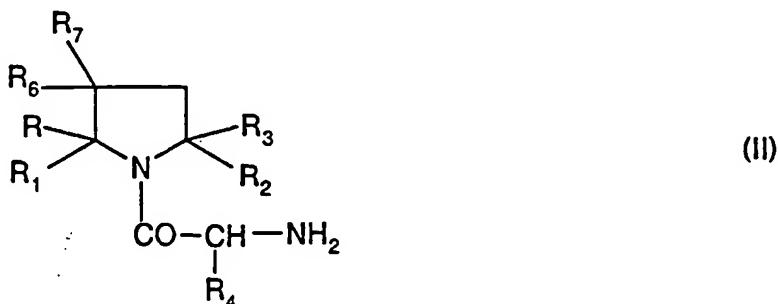
Lorsque R_g et R_g forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, morpholino ou tétrahydro-

10 1,2,3,4 quinoléine.

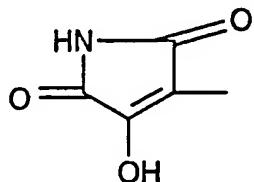
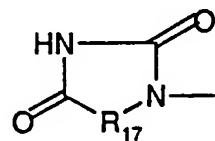
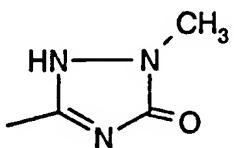
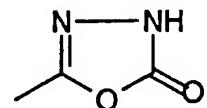
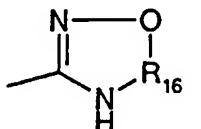
Lorsque R₁₂ et R₁₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino, perhydroazépiny-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indolinyl-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle.

15 Les composés de formule (I) comportant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Ces isomères font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué peuvent 20 être préparés par action d'un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement *in situ* par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le N,N'-diimidazole carbonyle, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :



dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur une aniline dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, 5 alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, 10 -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₄, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -CO-NH-CO-R₁₄, -CO-NH-SO₂-R₁₄, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₅, -CO-NH-R₁₅,



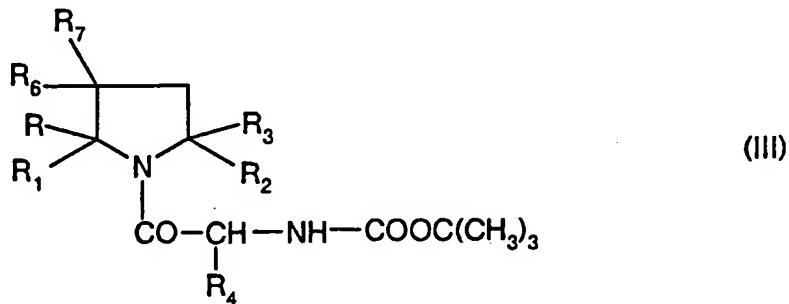
15

ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxane-1,3-yl-5, alk, alk', X, R₁₄, R₁₅, R₁₆ et R₁₇ ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthyl-formamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple) ou un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Le dérivé réactif de l'acide carbamique peut être obtenu dans les mêmes conditions de solvant et de température.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par déprotection d'un dérivé de formule :

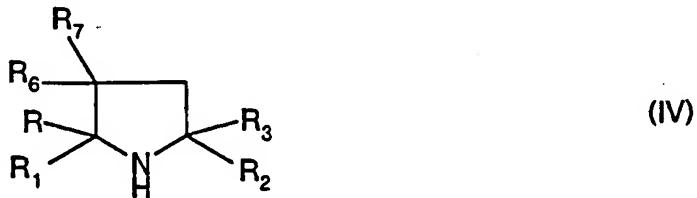


5

dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la formule (I).

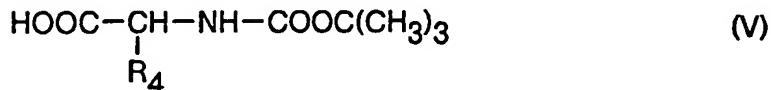
Cette déprotection s'effectue de préférence au moyen d'iodotriméthylsilane, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple) ou l'acetonitrile, à une température comprise entre 15 et 10 40°C.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀, R₁₀ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR₁₂R₁₃ et R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy peuvent être 15 obtenus par action d'un dérivé de formule :



20

dans laquelle R, R₁, R₃ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R₂ et R₇ ont les mêmes significations que précédemment, sur un acide de formule :

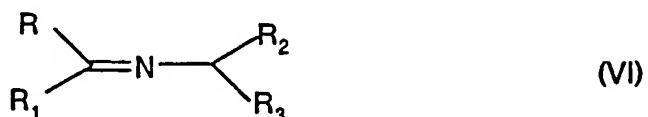


5 dans laquelle R₄ est défini comme dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou un solvant chloré, en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide par exemple) ou un chloroformiate d'alkyle, à 10 une température comprise entre 10 et 40°C.

Les dérivés de formule (V) peuvent être obtenus selon les méthodes habituelles de protection des amino acides.

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et n est égal à 0 peuvent être obtenus par réaction d'un 15 dérivé de formule :



dans laquelle R, R₁ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀, n est égal à 0, R₁₀ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou 20 -NR₁₂R₁₃ et R₁₂ et R₁₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé de formule :



dans laquelle R₆ a les mêmes significations que dans la formule (I) et R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle dont le 25 noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi

les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, R_g et R_g ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le 5 tétrahydrofurane, le toluène, en présence d'un sel métallique tel que l'acétate d'argent, le bromure de lithium, le bromure de magnésium, l'iodure de sodium, l'iodure de zinc, et d'une base azotée telle que la triéthylamine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 Les dérivés de formule (VII) sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par N. O. BRACE, J. Org. Chem., 58, 4506 (1993), B.E. LOVE, Li Chao Syn. Commun., 23, 3073 (1993) ou J. CHANET-REY et coll., Heterocycles, 26, 101 (1987).

Les dérivés de formule (VI) peuvent être obtenus par action d'une cétone 15 R-CO-R₁ dans laquelle R et R₁ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur une amine H₂N-CH(R₂)R₃ dans laquelle R₂ a les mêmes significations que dans la formule (VI) et R₃ a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement soit au moyen d'un agent 20 déshydratant tel que le tamis moléculaire 4 Å, au sein d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou bien par distillation azéotropique de l'eau dans un solvant aromatique tel que le toluène, en présence éventuellement d'un acide tel que l'acide paratoluènesulfonique.

25 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀, n est égal à 0, R₇ représente un radical phénylsulfonyle substitué peuvent également être obtenus par adaptation des méthodes décrites par S. KANEMASA et coll., Bull. Chem. Soc. Japan, 62, 869 (1982); D. A. BARR et coll., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1550 (1989) et O. 30 TSUGE et coll., J. Org. Chem., 53, 1384 (1988).

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et n est égal à 1 ou 2 peuvent être obtenus par adaptation des méthodes décrites par S. ROSSET et coll., Tetrahedron Lett., 32, 7521 (1991); T. GALLAGHER et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2193 (1991) et J. F. W. KEANA, J. Org. Chem., 48, 2644 (1983).

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical -NR₁₂R₁₃ peuvent également être obtenus par action d'une amine HNR₁₂R₁₃ dans laquelle R₁₂ et R₁₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule (IV) correspondant pour lequel R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical hydroxy selon les méthodes décrites dans les exemples. On opère généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être nécessaire d'introduire un groupe protecteur de la fonction amine du composé de formule (IV) tel que ceux décrits par T. W. GREENE, protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York.

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical hydroxy peuvent également être obtenus par hydrolyse d'un dérivé de formule (IV) correspondant pour lequel R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical alcoxy. Il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'une base telle que la soude, la potasse ou l'hydroxyde de lithium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, l'eau, le méthanol ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et 40°C.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical hydroxy peuvent être obtenus par hydrolyse ou, selon le cas, hydrogénolyse des esters correspondants de formule (III).

Lorsque l'on utilise les esters d'alkyle ou de phénylalkyle, il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'une base telle que la soude, la potasse ou l'hydroxyde de lithium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, l'eau, le méthanol ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et 40°C. Lorsque l'on utilise des esters de phénylalkyle, il peut être aussi avantageux d'effectuer une hydrogénolyse au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon dans un solvant tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle.

10 Les dérivés de formule (III) pour lesquels R_2 représente une chaîne $-(CH_2)_m-O-CO-R_{11}$ peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé de formule :

(VIII)

15 dans laquelle R, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 et R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R_{18} représente une chaîne $-(CH_2)_m-OH$, soit sur un halogénure de formule $Hal-CO-R_{11}$ dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_{11} a les mêmes significations que dans la formule (I) soit sur un anhydride de formule $(R_{11}CO)_2O$ dans laquelle R_{11} a les mêmes significations que dans la formule (I).

20 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, en présence d'une trialkylamine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

25 Les dérivés de formule (VIII) peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R_2 représente une chaîne $-(CH_2)_n-CO-R_{10}$, n est égal à 0 ou 1 et R_{10} représente un radical hydroxy ou alcoxy.

Cette réaction s'effectue au sein d'un alcool (méthanol, éthanol, tertiobutanol), le tétrahydrofurane ou un mélange de ces solvants, en présence de borohydrure de sodium ou de diborane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_m-O-CO-R₁₁, R₁₁ représente un radical -NR₁₂R₁₃ et R₁₂ représente un atome d'hydrogène peuvent également être obtenus par condensation d'un dérivé de formule (VIII) dans laquelle R₁₈ représente une chaîne -(CH₂)_m-OH sur un isocyanate de formule R₁₃NCO dans laquelle R₁₃ a les

10 mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, le tétrahydrofurane ou le N,N-diméthyl-formamide, éventuellement en présence d'un quantité catalytique d'un alcoxyde de métal alcalin, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu

15 réactionnel.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical -(CH₂)_m-NR₁₂R₁₃ peuvent être obtenus par action d'une amine HNR₁₂R₁₃ dans laquelle R₁₂ et R₁₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule (VIII) dans laquelle R₁₈ représente un radical

20 -(CH₂)_m-O-SO₂-CH₃.

Cette réaction s'effectue généralement soit en présence d'un large excès d'amine, à une température comprise entre 0 et 10°C soit, lorsque l'on utilise le chlorhydrate de l'amine, au sein d'un solvant chloré, en présence d'une trialkylamine, à une température comprise entre 20°C et la température

25 d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (VIII) dans laquelle R₁₈ représente un radical -(CH₂)_m-O-SO₂-CH₃ peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé de formule (VIII) correspondant pour lequel R₁₈ représente un radical -(CH₂)_m-OH avec le chlorure de méthanesulfonyle.

30 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile ou le chlorure de méthylène, en présence de triéthylamine, à

une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀, R₁₀ représente un radical hydroxy peuvent être obtenus 5 par saponification d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R₁₀ représente un radical alcoxy.

Cette réaction s'effectue au sein de solvants inertes tels que le méthanol, le dioxane, le tétrahydrofurane et l'eau ou un mélange de ces solvants, en présence d'une base telle que la soude, la potasse, l'hydroxyde de lithium, à 10 une température comprise entre 0 et 25°C.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical alcoxy, cycloalcoxy ou cycloalkylalkyloxy peuvent être obtenus par estérisation des dérivés de formule (III) correspondants pour lesquels R₂ représente un radical 15 -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical hydroxy.

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'un alcool R₁₉-OH dans lequel R₁₉ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, en présence de chlorure de tosyle, au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0 et 25°C.

20 Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical phényle peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical alcoxy avec le bromure de phénylmagnésium.

25 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique, à une température comprise entre -70°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical oxazolinyle éventuellement substitué peuvent être obtenus par action d'un 30 dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀, n est égal à 0 et R₁₀ représente un radical hydroxy, sur

l'aminoo-2 éthanol éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le toluène en éliminant l'eau formée, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical alkyl-3 oxadiazolyle peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R₂ représente un radical -(CH₂)_n-CO-R₁₀, n est égal à 0 et R₁₀ représente un radical alcoxy sur une alkylamidoxime.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'hydrure de sodium, à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀ et R₁₀ représente un radical -NR₁₂R₁₃ peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R₁₀ 15 représente un radical hydroxy ou un dérivé réactif de cet acide sur une amine de formule HNR₁₂R₁₃ dans laquelle R₁₂ et R₁₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I).

20 Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), un amide (N,N-diméthyl-formamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

25 Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

30 On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces

solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les anilines éventuellement substituées sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par R. SCHRÖTER, Methoden der organischen Chemie, Houben Weil, Band XI/1, p 360; G.J. ESSELEN et coll., J. Am. Chem. Soc., 36, 322 (1914); G. ADRIANT et coll., Bull. Soc. Chim. Fr, 1511 (1970); W.A. JACOBS et coll., J. Am. Chem. Soc., 39, 2438 (1917) et J. Am. Chem. Soc., 39, 1438 (1917) et dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (II) dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle et alk et alk' ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthyl-formamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et 5 la température d'ébullition du solvant.

Les phénylisocyanates sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par R. RICHTER et coll., *The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives*, S. PATAI, part 2, Wiley New York (1977) et dans les exemples.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phényle éventuellement substitué, naphtyle, indolyle, quinolyle peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un acide de formule HOOC-R₅ dans laquelle R₅ a les mêmes significations que 15 précédemment ou un dérivé réactif de cet acide.

Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par 20 exemple), un amide (N,N-diméthyl-formamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire 25 réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces 30 solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un

carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, 5 -alk-COOX, -O-alk-COOX, -alk'-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -C(=NOH)-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX et X représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par hydrolyse ou, selon le cas, hydrogénolyse des esters correspondants de formule (I) pour lesquels X 10 représente un radical alkyle ou phénylalkyle.

Lorsque l'on utilise les esters d'alkyle ou de phénylalkyle, il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'une base telle que la soude, la potasse ou l'hydroxyde de lithium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, l'eau, le méthanol ou un mélange de ces solvants, 15 à une température comprise entre 20°C et 40°C. Lorsque l'on utilise des esters de phénylalkyle, il est peut être aussi avantageux d'effectuer une hydrogénolyse au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon dans un solvant tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle. Lorsqu'on utilise des esters de tert-butyle, il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'un acide tel que l'acide trifluoroacétique. 20

Les composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical hydroxyiminoalkyle ou alcoxyiminoalkyle peuvent également être préparés par action du 25 composé de formule (I) correspondant pour lequel R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical acyle sur un dérivé de formule :

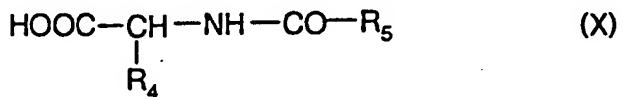


dans laquelle R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

30 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), l'eau ou un mélange de ces solvants,

à la température d'ébullition du solvant et éventuellement en présence d'une base telle que la pyridine.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀, R₁₀ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, 5 cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR₁₂R₁₃, R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy 10 et R₅ représente un radical phényle éventuellement substitué, naphtyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, 15 alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou 20 -alk'-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule (IV) dans laquelle R₂ et R₇ ont les mêmes significations que précédemment et R, R₁, R₃ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un acide de formule :



25 dans laquelle R₅ a les mêmes significations que ci-dessus ou un dérivé réactif de cet acide et R₄ a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodimide au sein d'un solvant tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou un solvant chloré ou au 30 moyen de chlorure de thionyle dans le dichlorométhane à une température comprise entre 10° C et la température d'ébullition du solvant.

Les acides de formule (X) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par J.R. JOHNSON et coll., J. Am. Chem. Soc., 69, 2370 (1947) ou, pour les composés pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino éventuellement substitué, par action d'un phénylisocyanate 5 dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme 10 de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle, sur un dérivé de formule :



15 dans laquelle R₄ a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement en solution aqueuse en présence d'une base telle qu'un bicarbonate de métal alcalin ou dans le dioxane aqueux, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₇ représente un radical 20 phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical amino peuvent également être préparés par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical nitro.

Cette réduction s'effectue généralement sous pression d'hydrogène 25 (130 KPa de préférence), en présence d'un catalyseur d'hydrogénéation tel que le charbon palladié, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (éthanol par exemple), à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical 30 monométhylamino ou diméthylamino peuvent également être préparés par

méthylation des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical amino.

Cette réaction s'effectue au moyen de formaldéhyde, sous pression 5 d'hydrogène (130 KPa de préférence), en présence d'un catalyseur d'hydrogénéation tel que le charbon palladié, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (éthanol par exemple), à une température voisine de 20°C.

Il est entendu pour l'homme de métier que, la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire afin d'éviter 10 des réactions secondaires d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amine, alcool, acide, cétone tels que ceux décrits par T. W. GREENE, protective groups in organic synthesis, John Wiley and Sons, New York. Par exemple les fonctions amine peuvent être bloquées sous forme de carbamates de tert-butyle ou de méthyle puis régénérées au moyen d'iodo-triméthylsilane ou de carbamates de benzyle puis régénérées par hydrogénéation après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions alcool peuvent par exemple être bloquées sous forme de benzoate puis régénérées par hydrolyse en milieu alcalin après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions cétone peuvent être bloquées sous forme 15 de dioxolanne-1,3 puis régénérées au moyen de d'un mélange acide chlorhydrique-acide acétique.

Les énantiomères des composés de formule (I) contenant au moins un site asymétrique peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale ou par synthèse à partir 25 des précurseurs chiraux.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extractions.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou 30 organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinotér-
5 reuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être
10 cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-
15 terreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phé- néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs
20 de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la diskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, comme régulateur de l'appétit, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments et comme
25 30 constricteur de la pupille de l'oeil.

Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. En outre, ils peuvent avoir un effet analgésique propre.

Par ailleurs, les composés ayant une forte affinité pour les récepteurs CCK 5 modifient les capacités de mémorisation. En conséquence, ces composés peuvent être efficaces dans les troubles de la mémoire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et coll . (J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981)) au niveau du cortex cérébral et au niveau 10 du pancréas.

Dans ces tests, la IC_{50} des composés de formule (I) est généralement inférieure ou égale à 2000 nM.

Par ailleurs, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs centraux de la CCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de la gastrine dans le tractus gastrointestinal (BOCK et coll., J. Med. Chem., 32, 15 16-23 (1989); REYFELD et coll., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); BEINFELD et coll., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983)).

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

20 Parmi les composés de formule (I) sont préférés ceux pour lesquels

R représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxy-carbonyle, $-CO-NR_8R_9$, $-NH-CO-CH_3$, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

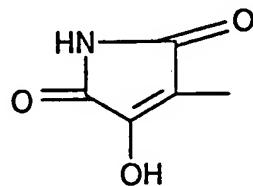
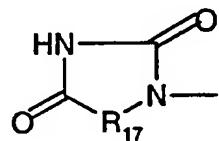
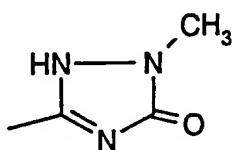
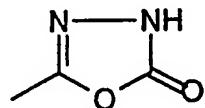
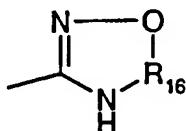
25 R₁ représente un atome d'hydrogène,

R₂ représente une chaîne $-(CH_2)_n-CO-R_{10}$.

R₃ représente un atome d'hydrogène,

R₄ représente un atome d'hydrogène,

R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, 5 carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', 10 -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₄, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -CO-NH-CO-R₁₄, -CO-NH-SO₂-R₁₄, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₅, -CO-NH-R₁₅,



15 ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxane-1,3-yl-5,

R₆ représente un atome d'hydrogène,

R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, 20 amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

R₉ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₀ représente un radical hydroxy ou alcoxy,

R₁₄ représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R₁₅ représente un radical tétrazolyl-5,

R₁₆ représente C=O ou S=O,

R₁₇ représente O ou C=O,

n est égal à 0, 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène, leurs racémiques, leurs énantiomères et leurs sels.

Les composés préférés sont les suivants :

acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4
25 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

5 acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

10 acide {[[(amino-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide {[[(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

15 acide {[[(tert-butoxycarbonyl-2 (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide {[[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

20 acide {[[(chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),

acide {[[(fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

25 acide {[[(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide {[[(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[(fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
acide ({[(amino-4 phényle)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
5 acide ({[(acétamido-4 phényle)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
10 et leurs sels.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

A une solution de 2,5 g de {[méthoxycarbonylméthyl-3 phényle]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényle)-5 (chloro-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidine-15 carboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) dans 60 cm³ de méthanol et 30 cm³ d'eau distillée, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,2 g d'hydroxyde de potassium. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 cm³ d'eau distillée, lavé par trois fois 20 75 cm³ d'oxyde de diéthyle, acidifié à un pH voisin de 1 par une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique et extrait par trois fois 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits sont réunis, lavés par trois fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 80 g de silice contenues dans une colonne de 3,2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,95 g d'acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 (chloro-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,5 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de 25 30

quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,54 (s, 9H : C(CH₃)₃); de 2,40 à 2,60 et 2,85 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,50 (s, 2H : ArCH₂COO); 3,70 et 3,97 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 4,09 (mt, 1H : H 4); 4,68 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,73 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); 6,86 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H 4 : en ortho du CH₂)); de 7,00 à 7,40 (mt, 6H : H aromatiques); 7,68 (d large, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en ortho du Cl)); 7,82 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 7,96 (d large, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 (H en méta du Cl))).

10 **B** Le [(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,4 g de chlorhydrate de (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) dans 100 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,7 cm³ de triéthylamine. Le mélange est lavé par trois fois 50 cm³ d'eau distillée et la phase organique séchée sur sulfate de magnésium. Le résidu est dissous dans 75 cm³ d'acétonitrile. On ajoute ensuite 1,35 g d'acide [(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique puis 1,1 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré, rincé par deux fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 120 g de silice contenus dans une colonne de 3,2 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 3 g de [(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le chlorhydrate de (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,2 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle dans 200 cm³ d'acétonitrile, on ajoute successive-

ment 6,1 g de (chloro-4 phényl)vinylsulfone, 7,52 g d'acétate d'argent et 5,1 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant quatre heures à une température voisine de 20°C, puis versé dans 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La suspension est filtrée, 5 le précipité lavé par deux fois 50 cm³ d'eau distillée et le filtrat extrait par trois fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits sont réunis, lavés par deux fois 100 cm³ d'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 150 g de silice contenus dans une colonne de 4,2 cm de diamètre [éluant : 10 cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle et traité par 20 cm³ d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique. Le précipité qui se forme est filtré et lavé successivement à l'eau et l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 4 g 15 de chlorhydrate de (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-carboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) fondant à 138°C. A partir d'autres fractions, on obtient aussi, après recristallisation dans l'acetonitrile, 3 g de (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 174°C.

20 **D** Le (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 3 g de tamis moléculaire 4Å dans une solution contenant 5,01 g de chlorhydrate de glycinate de tert-butyle, de 3,15 cm³ de fluoro-2 benzaldéhyde dans 45 cm³ de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 4,2 cm³ de triéthylamine à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est agité pendant soixante-douze heures à une température voisine de 20°C et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 cm³ d'oxyde de diéthyle, filtré et le précipité rincé par deux fois 25 cm³ d'oxyde de diéthyle. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 7,2 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 **E** La (chloro-4 phényl)vinylsulfone peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 18,5 g de (chloro-2 éthyl)(chloro-4 phényl)sulfone dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute en cinq minutes à

une température voisine de 30°C une solution de 16,3 cm³ de triéthylamine dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée et le précipité rincé par trois fois 25 cm³ de tétrahydrofurane. Le filtrat est 5 concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 16 g de (chloro-4 phényle)vinylsulfone sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E La (chloro-2 éthyl)(chloro-4 phényle)sulfure peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 18 g de (chloro-2 éthyl)(chloro-4 phényle)sulfure dans 87 cm³ d'acide acétique, on ajoute en trente minutes, à une température voisine de 48°C, un mélange de 24,8 cm³ d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et de 40 cm³ d'acide acétique. Le milieu réactionnel est agité pendant quatre heures à une température voisine de 70°C, pendant huit heures à une température voisine de 90°C, puis pendant vingt heures à une température voisine de 20°C. On ajoute ensuite 10 200 cm³ d'eau distillée au milieu réactionnel et on filtre. Le précipité est lavé par cinq fois 75 cm³ d'eau distillée et séché sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 18,5 g de (chloro-2 éthyl)(chloro-4 phényle)sulfure fondant à 91°C.

G Le (chloro-2 éthyl)(chloro-4 phényle)sulfure peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 14,5 g de chloro-4 thiophénol et de 0,24 cm³ d'aliquat dans 114 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute en deux heures, à une température voisine de 20°C, une solution de 4,94 g d'hydroxyde de sodium dans 62 cm³ d'eau distillée. Le milieu réactionnel est 15 agité pendant vingt heures à une température voisine de 20°C puis est décanté. La phase organique est lavée par 60 cm³ d'une solution aqueuse 0,1 N d'acide chlorhydrique puis deux fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie 20 sur 200 g de silice contenus dans une colonne de 6 cm de diamètre (éluant : cyclohexane). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 18 g de (chloro-2 éthyl)(chloro-4 phényle)sulfure sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H L'acide [(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 9,42 g de glycine et de 34,69 g de carbonate de potassium dans 220 cm³ d'eau, on ajoute, à une température voisine de 5°C, une solution de 24 g d'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle dans 170 cm³ de dioxane-1,4. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt heures à une température voisine de 20°C puis acidifié à un pH voisin de 1 avec une solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé par trois fois 50 cm³ d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 46,85 g d'acide [(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique fondant à 136°C.

I L'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 1 g de charbon et 6 cm³ de chloroformate de trichlorométhyle dans 70 cm³ de toluène, on ajoute, à une température voisine de -20°C et sous argon, 8,25 g d'amino-3 phénylacétate de méthyle en solution dans 100 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est agité et maintenu à une température voisine de -20°C pendant quinze minutes, puis, après retour à une température voisine de 20°C, chauffé à reflux pendant deux heures trente minutes. Le mélange est alors dégazé par barbotage d'argon pendant trente minutes, filtré sur célite, rincé par 50 cm³ de dichlorométhane et concentré sous pression réduite à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 9,30 g d'isocyanato-3 phénylacétate de méthyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 L'amino-3 phénylacétate de méthyle peut être préparé selon la méthode décrite par W.A. JACOBS et coll. J. Amer. Chem. Soc., 34, 2420 (1917).

Exemple 2

A A une solution de 4,1 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,4 g de palladium à 10% sur charbon. La suspension est agitée pendant vingt heures à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et le filtrat est

concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange acétate d'isopropyle-oxyde de diisopropyle (10/90 en volumes), filtré et le précipité est rincé par un mélange acétate d'isopropyle-oxyde de diisopropyle (10/90 en volumes) puis par de l'oxyde de diisopropyle et séché sous

5 pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,3; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ^1H (20 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 383 K, δ en ppm) : 1,55 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); de 2,45 à 2,65 et 10 2,88 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 3); 3,75 et 4,00 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH_2N); 4,15 (mt, 1H : H 4); 4,76 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H : H 5); de 6,95 à 8,05 (mt, 12H : H aromatiques)].

15 B Le {[benzyloxycarbonyl-3 phényle]-3 uréido]-2 acétyle}-1 (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 3 g de (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 2,33 g d'acide 20 {[benzyloxycarbonyl-3 phényle]-3 uréido]-2 acétique et de 1,46 g de N,N'-di-cyclohexylcarbodiimide dans 75 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 4,1 g de {[benzyloxycarbonyl-3 phényle]-3 uréido]-2 acétyle}-1 (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les 25 synthèses ultérieures.

C Le (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,75 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 3,73 g de (fluoro-2 phényle)vinylsulfone, de 5 g d'acétate 30 d'argent et de 3,4 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3 g de (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) fondant à 126°C et 2,55 g de (fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 202°C.

D La (fluoro-2 phényl)vinylsulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 11,5 g de (chloro-2 éthyl)(fluoro-2 phényl)sulfone, de 10,6 cm³ de triéthylamine et de 150 cm³ de tétrahydrofurane. Après traitement, on obtient 9 g de (fluoro-2 phényl)vinylsulfone sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E La (chloro-2 éthyl)(fluoro-2 phényl)sulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 10 g de (chloro-2 éthyl)(fluoro-2 phényl)sulfure, de 14,3 cm³ d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et de 75 cm³ d'acide acétique. Après traitement, on obtient 11,5 g de (chloro-2 éthyl)(fluoro-2 phényl)sulfone sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (chloro-2 éthyl)(fluoro-2 phényl)sulfure peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6,4 g de fluoro-2 thiophénol, de 0,12 cm³ d'aliquat, de 2,47 g d'hydroxyde de sodium, de 31 cm³ d'eau distillée et de 57 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Après traitement, on obtient 10 g de (chloro-2 éthyl)(fluoro-2 phényl)sulfure sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G L'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 36,7 g d'isocyanato-3 benzoate de benzyle, de 10,9 g de glycine et de 40,1 g de carbonate de potassium dans un mélange de 245 cm³ d'eau distillée et de 195 cm³ de dioxane-1,4. Après traitement, on obtient 38,5 g d'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique fondant à 168°C.

H L'isocyanato-3 benzoate de benzyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1I, mais à partir de 33 g d'amino-3 benzoate de benzyle, de 2,9 g de charbon et de 28,7 g de carbonate de bis-trichlorométhyle dans 500 cm³ de toluène. Après traitement on obtient 38 g d'isocyanato-3 benzoate de benzyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

I L'amino-3 benzoate de benzyle peut être préparé selon la méthode décrite par H. Bredereck Ber., 91, 215 (1948).

Exemple 3

A On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 5,3 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 0,4 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 3,5 g d'acide [(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,3 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10);

10 Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,54 (s, 9H : C(CH₃)₃); de 2,40 à 2,60 et 2,82 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,68 et 3,98 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 3,88 (s, 3H : OCH₃); 4,11 (mt, 1H : H 4); 4,67 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,72 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); de 7,00 à 7,65 (mt, 10H : H aromatiques); 7,80 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 8,00 (mt, 1H : H aromatique (H 2 : en ortho du COOH))].

15

B Le [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 3,7 g de (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 2,73 g d'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 1,75 g de N,N'-di-cyclohexylcarbodiimide dans 75 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 4,3 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,75 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 3,73 g de (méthoxy-3 phényl)vinylsulfone, de 5 g d'acétate d'argent et de 3,4 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après

traitement, on obtient 3,9 g de (fluoro-2 phényle)-5 (méthoxy-3 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,1 g de (fluoro-2 phényle)-5 (méthoxy-3 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 140°C.

D La (méthoxy-3 phényle)vinylsulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 11,8 g de (chloro-2 éthyl)(méthoxy-3 phényle)sulfone, de 10,6 cm³ de triéthylamine et de 150 cm³ de tétrahydrofurane. Après traitement, on obtient 9 g de (méthoxy-3 phényle)vinylsulfone sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E La (chloro-2 éthyl)(méthoxy-3 phényle)sulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 10,5 g de (chloro-2 éthyl)(méthoxy-3 phényle)sulfure, de 14,3 cm³ d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et de 75 cm³ d'acide acétique. Après traitement, on obtient 11,8 g de (chloro-2 éthyl)(méthoxy-3 phényle)sulfone sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

F Le (chloro-2 éthyl)(méthoxy-3 phényle)sulfure peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 7 g de méthoxy-3 thiophénol, de 0,12 cm³ d'aliquat, de 2,47 g d'hydroxyde de sodium, de 31 cm³ d'eau distillée et de 57 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Après traitement, on obtient 10,5 g de (chloro-2 éthyl)(méthoxy-3 phényle)sulfure sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 4

A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 2,2 g de (fluoro-2 phényle)-5 {[méthoxycarbonyl-3 phényle]-3 uréido}-2 acétyl]-1 (méthyl-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) et de 0,19 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 60 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 0,27 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 (méthyl-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,5 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10);

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD , à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,52 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); de 2,35 à 2,55 et 2,79 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 3); 2,45 (s, 3H : ArCH_3); 3,66 et 3,96 (respectivement d large et d, $J = 17$ Hz, 1H chacun : COCH_2N); 4,05 (mt, 1H : H 4); 4,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 2); 5,70 (d, $J = 3$ Hz, 1H : H 5); de 7,00 à 7,55 (mt, 8H : H aromatiques); 7,80 (mt, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (en ortho du CH_3)); 8,00 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H : H aromatique (H 2 : en ortho du COOH))).

10 **B** Le (fluoro-2 phényl)-5 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,1 g de (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 1,26 g d'acide [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 1,1 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,2 g de (fluoro-2 phényl)-5 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 **C** Le (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,75 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 3,65 g de (méthyl-4 phényl)vinylsulfone, de 5 g d'acétate d'argent et de 3,65 cm³ de triéthylamine dans 150 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 4 g de (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,1 g de (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 146°C.

20 **D** La (méthyl-4 phényl)vinylsulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 21 g de (chloro-2 éthyl)(méthyl-4 phényl)sulfone, de 20,2 cm³ de triéthylamine et de 250 cm³ de tétrahydrofur-

anne. Après traitement, on obtient 13,2 g de (méthyl-4 phényl)vinylsulfone fondant à 66°C.

E La (chloro-2 éthyl)(méthyl-4 phényl)sulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 13 g de (chloro-2 éthyl)(méthyl-4 phényl)sulfure, de 28,6 cm³ d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et de 150 cm³ d'acide acétique. Après traitement, on obtient 21 g de (chloro-2 éthyl)(méthyl-4 phényl)sulfone sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le (chloro-2 éthyl)(méthyl-4 phényl)sulfure peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 12,42 g de méthyl-4 thiophénol, de 0,24 cm³ d'aliquat, de 4,94 g d'hydroxyde de sodium, de 62 cm³ d'eau distillée et de 114 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Après traitement, on obtient 19 g de (chloro-2 éthyl)(méthyl-4 phényl)sulfure sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G L'acide [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5,88 g d'isocyanato-3 benzoate de méthyle, de 2,5 g de glycine et de 9,2 g de carbonate de potassium dans un mélange de 90 cm³ d'eau distillée et de 75 cm³ de dioxanne-1,4. Après traitement, on obtient 5,27 g d'acide [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique fondant à 220°C.

Exemple 5

A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 2,9 g de (fluoro-2 phényl)-5 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) et de 0,24 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 60 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 0,25 g d'acide ([(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,3; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,55 (s, 9H : C(CH₃)₃); de 2,40 à 2,60 et 2,88 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,71 et 4,02 (respectivement d large et

d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 4,28 (mt, 1H : H 4); 4,72 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H : H 5); de 6,95 à 7,65 (mt, 6H : H aromatiques); 7,81 (mt, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 8,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,27 et 8,42 (2d, J = 8 Hz, 2H chacun : H de l'aromatique en 4)].

B Le (fluoro-2 phényl)-5 {[(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-1 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,25 g de (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 1,26 g d'acide [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 1,1 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,9 g de (fluoro-2 phényl)-5 {[(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-1 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 9,5 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 8,5 g de (nitro-4 phényl)vinylsulfone, de 10 g d'acétate d'argent et de 7,3 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 6 g de (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 5,5 g de (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 218°C.

D La (nitro-4 phényl)vinylsulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 19 g de (chloro-2 éthyl)(nitro-4 phényl)sulfone, de 16,1 cm³ de triéthylamine et de 250 cm³ de tétrahydrofurane. Après traitement, on obtient 12,7 g de (nitro-4 phényl)vinylsulfone fondant à 114°C.

E La (chloro-2 éthyl)(nitro-4 phényl)sulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 20 g de (chloro-2 éthyl)(nitro-4 phényl)sulfure, de 26,4 cm³ d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hy-

drogène et de 150 cm³ d'acide acétique. Après traitement, on obtient 19 g de (chloro-2 éthyl)(nitro-4 phényl)sulfone fondant à 130°C.

E Le (chloro-2 éthyl)(nitro-4 phényl)sulfure peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 15,52 g de nitro-4 thiophénol, de 5 0,24 cm³ d'aliquat, de 4,94 g d'hydroxyde de sodium, de 62 cm³ d'eau distillée et de 114 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Après traitement, on obtient 20 g de (chloro-2 éthyl)(nitro-4 phényl)sulfure sous forme d'un solide jaune fondant en dessous de 50°C.

Exemple 6

10 A A une solution de 1,7 g de {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido}-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,2 g de palladium à 10% sur charbon. La suspension est agitée pendant vingt heures à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène 15 (130 kPa). Le catalyseur est séparé par filtration sur cérite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 40 g de silice contenue dans une colonne de 2,2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. 20 On obtient ainsi 0,95 g d'acide {[amino-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,2 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,55 (s, 9H : C(CH₃)₃); de 2,30 à 2,55 et 2,76 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,68 et 4,00 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 3,84 (mt, 1H : H 4); 4,62 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,72 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); 6,76 (d, J = 8 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en ortho du NH₂)); de 7,00 à 7,70 (mt, 6H : H aromatiques); 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en méta du NH₂)); 7,82 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 30 8,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique (H 2 : en ortho du COOH))].

B Le {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido}-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-

(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,35 g de (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 0,99 g d'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,62 g de N,N'-di-5 cyclohexylcarbodiimide dans 50 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 1,7 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 **Exemple 7A** On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 1,6 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 0,2 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 0,9 g d'acide [(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 15 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthy]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,3 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,55 (s, 9H : C(CH₃)₃); 2,12 (s, 3H : COCH₃); 2,44 et 2,79 (2 mts, 20 1H chacun : CH₂ en 3); 3,68 et 3,99 (respectivement mt et dd (J = 17 et 4,5 Hz), 1H chacun : COCH₂N); 4,03 (mt, 1H : H 4); 4,65 (t large, J = 7 Hz, 1H : H 2); 5,72 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); 6,20 (t, J = 4,5 Hz, 1H : NHCO); de 7,05 à 25 7,65 (mt, 6H : H aromatiques); 7,80 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 7,88 (AB limite, J = 7,5 Hz, 4H : H de l'aromatique en 4); 8,00 (mt, 1H : H aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,65 (s, 1H : CONHAr); 10,03 (s, 1H : ArNH)].

B L'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,16 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 0,82 g d'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,52 g de N,N'-di-30 cyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 1,6 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 [(benzyloxycarbonyl-3 phé-

nyl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C L'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,75 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 9,5 g d'(acétamido-4 phényl)vinylsulfone, de 5 g d'acétate d'argent et de 3,65 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 4 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,6 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 160°C.

D L'(acétamido-4 phényl)vinylsulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 22 g d'(acétamido-4 phényl)(chloro-2 éthyl)sulfone, de 17,8 cm³ de triéthylamine et de 260 cm³ de tétrahydrofurane. Après traitement, on obtient 12,7 g d'(acétamido-4 phényl)vinylsulfone fondant à 122°C.

E L'(acétamido-4 phényl)(chloro-2 éthyl)sulfone peut être préparée comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 23 g d'(acétamido-4 phényl)(chloro-2 éthyl)sulfure, de 28,6 cm³ d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène et de 150 cm³ d'acide acétique. Après traitement, on obtient 22 g d'(acétamido-4 phényl)(chloro-2 éthyl)sulfone fondant à 188°C.

E L'(acétamido-4 phényl)(chloro-2 éthyl)sulfure peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 17,6 g d'acétamido-4 thiophénol, de 0,24 cm³ d'aliquat, de 4,94 g d'hydroxyde de sodium, de 62 cm³ d'eau distillée et de 114 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Après traitement, on obtient 23 g d'(acétamido-4 phényl)(chloro-2 éthyl)sulfure sous forme d'un solide fondant à 146°C.

30 **Exemple 8**

A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 1,5 g de (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 {[éthoxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) et de 0,12 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 5 60 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 0,12 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-2 (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,4 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes 10 de CD₃COOD, à une température de 393 K, δ en ppm) : 1,52 (s, 9H : C(CH₃)₃); 2,43 et 2,77 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,04 (s, 6H : N(CH₃)₂); 3,63 et 3,99 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 3,86 (mt, 1H : H 4); 4,56 (t large, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,71 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en 15 ortho du N(CH₃)₂)); de 7,00 à 7,70 (mt, 6H : H aromatiques); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en méta du N(CH₃)₂)); 7,80 (mt 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 8,00 (mt, 1H : H aromatique (H 2 : en ortho du COOH))].

B Le (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 {[éthoxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 20 1,8 g d'(amino-4 phényl)sulfonyl-4 {[éthoxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute successivement 4 cm³ de 25 formaldéhyde et 0,2 g de palladium à 10% sur charbon. La suspension est agitée pendant vingt heures à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur 60 g de silice contenus dans une colonne de 30 3,2 cm de diamètre [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (70/30 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g de (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 {[éthoxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme 35 d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C L'(amino-4 phényl)sulfonyl-4 [[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,9 g d'[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5

5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,2 g de palladium à 10% sur charbon. La suspension est agitée pendant vingt heures à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et le filtrat est concentré à sec

10 sous pression réduite. On obtient ainsi 1,8 g d'(amino-4 phényl)sulfonyl-4 [[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D L'[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,2 g de (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 0,71 g d'acide [(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,55 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 50 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 1,9 g d'[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 **E** L'acide [(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 10 g d'isocyanato-3 benzoate d'éthyle, de 3,95 g de glycine et de 4,4 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 60 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 5,3 g d'acide [(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique fondant à 174°C.

30 **Exemple 9**

A On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 3,4 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de

0,3 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 2,4 g d'acide {[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,3 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,53 (s, 9H : C(CH₃)₃); de 2,45 et 2,88 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,10 (s, 3H : SO₂CH₃); 3,70 et 4,02 (respectivement d'large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 3,96 (mt, 1H : H 4); 4,67 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,83 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); de 7,10 à 7,65 (mt, 6H : H aromatiques); 7,92 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 7,98 (t, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique (H 2 en ortho du COOH))].

B Le {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido}-2 acétyl}-1 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,2 g de (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS), de 2,1 g d'acide {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido}-2 acétique et de 1,33 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3,4 g de {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido}-2 acétyl}-1 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C Le (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,8 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 1,8 cm³ de méthylvinylsulfone, de 5 g d'acétate d'argent et de 3,5 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,2 g de (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile orangée utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,35 g de (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylate-2 de tert-butyle-(2RS,4RS,5RS) fondant à 176°C.

Exemple 10

A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 3,35 g de (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [[(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) et de 0,36 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 5 60 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 1,65 g d'acide ([[chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,45 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes 10 de CD₃COOD, une température de 373 K, δ en ppm) : 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 6H : C(CH₃)₂); 1,85 (mt, 1H : CH); de 2,30 à 2,55 et 2,84 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,06 (mt, 2H : NCH₂); 3,50 (s, 2H : ArCH₂COO); 3,67 et 3,88 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 4,08 (mt, 1H : H 4); 4,78 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,68 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); 6,12 (t 15 résiduel: NHCO); 6,85 (d large, J = 7,5 Hz, 1H : H aromatique (H 4 : en ortho du CH₂); de 6,95 à 7,30 (mt, 6H : H aromatiques); 7,69 (d large, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en ortho du Cl)); 7,96 (d large, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 (H en méta du Cl)); 8,20 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 8,40 (s résiduel: CONHAr)].

B La (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [[(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,2 g de (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 1,31 g d'acide 20 [[(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 1,1 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 50 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3,35 g de (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [[(méthoxycarbonylméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les 25 synthèses ultérieures.

C La (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 7,6 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 6,1 g de (chloro-4 phényl)vinylsulfone, de 7,52 g 30

d'acétate d'argent et de 5,1 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,2 g de (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 5 1,3 g de (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 136°C.

D La (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide peut être préparée comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 3,2 cm³ de fluoro-2 benzaldéhyde, de 5 g de chlorhydrate d'amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 10 6 g de tamis 4Å et de 4,2 cm³ de triéthylamine dans 90 cm³ de dichlorométhane. Après traitement, on obtient 7,6 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le chlorhydrate d'amino-2 N-isobutyl-acétamide peut être préparé de 15 la manière suivante : une solution de 15 g de chloro-2 N-isobutyl-acétamide dans 145 cm³ d'une solution méthanolique 7N d'ammoniac est agitée pendant soixante-douze heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu cristallisé dans 50 cm³ d'acétonitrile. Le solide est séparé par filtration et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 9,3 g de chlorhydrate d'amino-2 N-isobutyl-acétamide fondant à 154°C.

E La chloro-2 N-isobutyl-acétamide peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 10,2 cm³ d'isobutylamine dans 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute 25 cm³ d'une solution aqueuse à 20% d'hydroxyde de sodium. Le mélange est refroidi à une température voisine de -20°C puis on ajoute goutte à goutte 9,9 cm³ de chlorure de chloracétyle. Le milieu réactionnel est agité pendant deux heures à une température voisine de -20°C puis pendant vingt heures à une température voisine de 20°C. On ajoute ensuite 100 cm³ d'eau distillée et on extrait par trois fois 100 cm³ de 25 dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par deux fois 100 cm³ d'une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique, deux fois 100 cm³ d'une solution aqueuse à 10% d'hydrogénocarbonate de sodium et 30 deux fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium

puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 15 g de chloro-2 N-isobutyl-acétamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 11

5 A On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 3,2 g de $\{[(\text{benzyloxycarbonyl-3 phényle})-3 \text{ uréido}-2 \text{ acétyle}]-1 \text{ (fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS)}$, de 0,35 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 2,3 g
10 d'acide $\{[(\text{fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 \text{ oxo-2 éthyle}-3 \text{ uréido}-3 \text{ benzoïque-(2RS,4SR,5RS)}$ [Rf = 0,3; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 383 K, δ en ppm) : 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H : C(CH₃)₂); 1,88
15 (mt, 1H : CH); de 2,45 à 2,65 et 2,90 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,09 (mt, 2H : NCH₂); 3,70 et 3,90 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 4,14 (mt, 1H : H 4); 4,86 (t, J = 8 Hz, 1H : H 2); 5,70 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); de 6,90 à 8,00 (mt, 10H : H aromatiques); 8,00 (mt, 1H : H Aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,2,0 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de
20 l'aromatique en 5 (H 6))].

B La $\{[(\text{benzyloxycarbonyl-3 phényle})-3 \text{ uréido}-2 \text{ acétyle}]-1 \text{ (fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS)}$ peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,7 g de $(\text{fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS)}$, de 2,1 g d'acide $\{[(\text{benzyloxycarbonyl-3 phényle})-3 \text{ uréido}-2 \text{ acétyle}]-1 \text{ (fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS)}$ dans 75 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3,2 g de $\{[(\text{benzyloxycarbonyl-3 phényle})-3 \text{ uréido}-2 \text{ acétyle}]-1 \text{ (fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS)}$
25 sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.
30

C La $(\text{fluoro-2 phényle})-5 \text{ (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS)}$ peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C,

mais à partir de 6,3 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 4,7 g de (fluoro-2 phényl)vinylsulfone, de 6,32 g d'acétate d'argent et de 4,2 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,7 g de (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,55 g de (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 128°C.

Exemple 12

10 A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 3 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido-2 acétyl]-1 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) et de 0,245 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 60 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 0,5 g d'acide [(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,4 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 383 K, δ en ppm) : 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H : C(CH₃)₂); 1,86 (mt, 1H : CH); de 2,35 à 2,55 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,08 (mt, 2H : NCH₂); de 3,60 à 3,80 et 3,90 (respectivement mt et d (J = 17 Hz), 1H chacun : COCH₂N); 3,91 (s, 3H : OCH₃); 4,09 (mt, 1H : H 4); 4,81 (t, J = 7 Hz, 1H : H 2); 5,72 (s très large, 1H : H 5); de 6,95 à 7,65 (mt, 10H : H aromatiques); 8,00 (mt, 1H : H Aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,20 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6))].

30 B La (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido-2 acétyl]-1 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,2 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 1,35 g d'acide [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 1,1 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [(méthoxycarbonyl-3

phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C La (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 6,3 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 5 g de (méthoxy-3 phényl)vinylsulfone, de 6,3 g d'acéate d'argent et de 4,6 cm³ de triéthylamine dans 150 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3,8 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,7 g de chlorhydrate de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 182°C.

Exemple 13

A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 3 g d'[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) et de 0,252 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 80 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 0,18 g d'acide [(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,6 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 393 K, δ en ppm) : 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H : C(CH₃)₂); 1,85 (mt, 1H : CH); de 2,30 à 2,55 et 2,82 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 2,48 (s, 3H : CH₃); 3,07 (mt, 2H : NCH₂); de 3,60 à 3,80 et 3,88 (respectivement mt et d (J = 17 Hz), 1H chacun : COCH₂N); 4,00 (mt, 1H : H 4); 4,78 (t, J = 7 Hz, 1H : H 2); 5,71 (s très large, 1H : H 5); de 6,95 à 7,65 (mt, 6H : H aromatiques); 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en ortho du CH₃)); 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en méta du CH₃)); 8,02 (mt, 1H : H Aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,22 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6))].

B L'[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,1 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 1,35 g d'acide [(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 1,1 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3 g d'[(éthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C La (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 10,1 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 7,3 g de (méthyl-4 phényl)vinylsulfone, de 10,12 g d'acétate d'argent et de 7,3 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 5 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,9 g de chlorhydrate de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 234°C.

Exemple 14

A On opère comme décrit à l'exemple 1A, mais à partir de 2 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) et de 0,16 g d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 60 cm³ de méthanol et de 20 cm³ d'eau distillée. Après traitement, on obtient 0,9 g d'acide ([(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,2; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (CD₃)₂SO avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD, à une température de 383 K, δ en ppm) : 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 6H : C(CH₃)₂); 1,89 (mt, 1H : CH); de 2,65 à 3,00 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3); 3,08 (mt, 2H : NCH₂); 3,72 et

3,91 (respectivement d large et d, J = 17 Hz, 1H chacun : COCH₂N); 4,21 (mt, 1H : H 4); 4,83 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H 2); 5,71 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); de 6,95 à 7,65 (mt, 6H : H aromatiques); 8,02 (mt, 1H : H Aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,18 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 5 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en méta du NO₂)); 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en ortho du NO₂)).

B La (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à 10 partir de 1,35 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 0,76 g d'acide [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,62 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 50 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 [(méthoxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les 15 synthèses ultérieures.

C La (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, 20 mais à partir de 5,05 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 4,9 g de (nitro-4 phényl)vinylsulfone, de 5,01 g d'acétate d'argent et de 3,65 cm³ de triéthylamine dans 150 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,7 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) fondant à 156°C et 1,85 g de 25 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 218°C.

Exemple 15

A On opère comme décrit à l'exemple 6A, mais à partir de 2 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 30 0,2 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 1,15 g d'acide [(amino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrro-

lidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,3; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, à une température de 383 K, δ en ppm) : 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H : $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,87 (mt, 1H : CH); 2,40 et 2,79 (2 mts, 1H chacun : 5 CH_2 en 3); 3,09 (mt, 2H : NCH_2); 3,70 et 3,92 (respectivement d large et dd, J = 17 Hz et J = 17 et 5,5 Hz: 1H chacun : COCH_2N); 3,82 (mt, 1H : H 4); 4,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H 2); 5,71 (d, J = 3 Hz, 1H : H 5); de 5,60 à 5,90 (mf étalé, 2H : NH_2); 6,15 (t, J = 5,5 Hz, 1H : NHCO); 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en ortho du NH_2)); de 7,00 à 7,70 (mt, 6H : H aromatiques); 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H de l'aromatique en 4 (H en méta du 10 NH_2)); 7,90 (mf, 1H : NH); 8,02 (mt, 1H : H Aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,20 (t large, J = 8 Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 8,60 (s, 1H : CONHAr)].

B La [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,31 g de (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 0,97 g d'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,62 g de N,N'-di-20 cyclohexylcarbodiimide dans 50 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 Exemple 16

A On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 1,6 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 0,2 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 1,05 g d'acide [(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,2; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10); Spectre de R.M.N. ^1H

(300 MHz, $(CD_3)_2SO$, à une température de 383 K, δ en ppm) : 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H : $C(CH_3)_2$); 1,85 (mt, 1H : CH); 2,15 (s, 3H : COH_3); 2,41 et 2,82 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 3); 3,08 (mt, 2H : NCH_2); 3,70 et 3,89 (respectivement mt et dd ($J = 17$ et 5,5 Hz), 1H chacun : $COCH_2N$); 3,98 (mt, 5 1H : H 4); 4,79 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2); 5,71 (mt, 1H : H 5); 6,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H : $NHCO$); de 7,00 à 7,65 (mt, 6H : H aromatiques); 7,86 (AB limite, 4H : H de l'aromatique en 4); 8,00 (mt, 1H : H Aromatique (H 2 : en ortho du COOH)); 8,03 (mf, 1H : NH); 8,23 (t large, $J = 8$ Hz, 1H : H de l'aromatique en 5 (H 6)); 8,67 (s, 1H : $CONHAr$); 10,03 (s, 1H : $ArNH$]).

10 **B** L'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 [[(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 1,16 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 0,82 g d'acide

15 [[(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,52 g de N,N'-di-cyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 1,6 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 [[(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les

20 synthèses ultérieures.

C L'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 2,55 g de (fluoro-2 benzylidène)amino-2 N-isobutyl-acétamide, de 2,25 g d'(acétamido-4 phényl)vinylsulfone, de 2,5 g d'acéate d'argent et de 1,85 cm³ de triéthylamine dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 1,2 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 0,9 g d'(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS).

Exemple 17

A On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 2,5 g de [[(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 tert-butoxycarbonyl-2

(fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 0,25 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³ d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 1,3 g d'acide [(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [R_f = 0,43, éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10)].

B Le [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2 g de tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 1,58 g d'acide [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique et de 0,99 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 50 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2,5 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'un solide amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

C Le tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 4,8 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de tert-butyle, de 3,75 g de vinylsulfonyl-1 morpholine, de 5 g d'acétate d'argent et de 3,6 cm³ de triéthylamine dans 200 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 2 g de tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1 g de tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 130°C.

La vinylsulfonyl-1 morpholine peut être préparée selon la méthode décrite par J. CHANET-REY et coll. *Heterocycles*, 26, 101 (1987).

Exemple 18

A On opère comme décrit à l'exemple 2A, mais à partir de 3 g de [(benzyloxycarbonyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyle]-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 0,3 g de palladium à 10% sur charbon et de 100 cm³

d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène (130 kPa). Après traitement, on obtient 2,2 g d'acide {[diméthyl-3,3 butyl]carbamoyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS) [Rf = 0,25 ; éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90/10)].

B La {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,4 g de (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS), de 1,78 g d'acide {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétique et de 1,15 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 100 cm³ d'acétonitrile. Après traitement, on obtient 3 g de {[benzyloxycarbonyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C La (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 3 g de tert-butoxycarbonyl-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) dans 100 cm³ de chloroforme, on ajoute 0,79 cm³ d'iodotriméthylsilane. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt heures à une température voisine de 20°C, puis versé sur 100 cm³ d'une solution saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 75 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 2,4 g de (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D La tert-butoxycarbonyl-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 2,6 g d'acide tert-butoxycarbonyl-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4

pyrrolidinecarboxylique-2-(2RS,4SR,5RS) dans 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute successivement 1,01 g de N,N'-diimidazole carbonyle et 0,05 g de diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 0,77 cm³ diméthyl-3,3 butylamine dans 25 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis lavé successivement par 75 cm³ d'eau, deux fois 75 cm³ d'une solution aqueuse décinormale d'acide chlorhydrique, 25 cm³ d'eau, deux fois 75 cm³ d'une solution aqueuse décinormale d'hydroxyde de sodium, 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm³ de pentane et filtré. On obtient ainsi 3 g de tert-butoxycarbonyl-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 (diméthyl-3,3 butyl)carbamoyl-2 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E L'acide tert-butoxycarbonyl-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylique-2-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,6 g du chlorhydrate d'acide (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylique-2-(2RS,4SR,5RS) et de 1,4 g de carbonate de sodium dans 60 cm³ d'eau distillée, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,6 g de dicarbonate de di-tert-butyle dans 30 cm³ de dioxane-1,4. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 50 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est lavée par deux fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle puis amenée à un pH voisin de 1 par addition d'une solution aqueuse tétranormale d'acide chlorhydrique, extraite par trois fois 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis et lavés par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite. On obtient ainsi 2,6 g d'acide tert-butoxycarbonyl-1 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylique-2-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

E Le chlorhydrate d'acide (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylique-2-(2RS,4SR,5RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,7 g de (fluoro-2 phényl)-5 méthoxycarbonyl-2 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) dans un mélange de 5 60 cm³ de méthanol et de 30 cm³ d'eau distillée, on ajoute 0,4 g d'hydroxyde de potassium. Le milieu réactionnel est agité pendant 8 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 150 cm³ d'eau distillée et la phase aqueuse lavée par deux fois 50 cm³ d'oxyde de diéthyle, amenée à un pH voisin de 10 1 par addition d'une solution aqueuse tetranormale d'acide chlorhydrique et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 75 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes). Le produit insoluble est séparé par filtration et extrait par deux fois 50 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes). Le filtrat est 15 concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 2,6 g de chlorhydrate d'acide (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinecarboxylique-2-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G La (fluoro-2 phényl)-5 méthoxycarbonyl-2 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) peut être préparée comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 7,9 g de (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de méthyle, de 7,5 g de vinylsulfonyl-1 morpholine, de 10 g d'acétate d'argent et de 6,8 cm³ de triéthylamine dans 300 cm³ d'acetonitrile. Après traitement, on obtient 2,7 g de (fluoro-2 phényl)-5 méthoxycarbonyl-2 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4SR,5RS) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures et 1,7 g de (fluoro-2 phényl)-5 méthoxycarbonyl-2 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidine-(2RS,4RS,5RS) fondant à 156°C.

H Le (fluoro-2 benzylidèneamino)acétate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 4,25 cm³ de fluoro-2 benzaldéhyde, de 5 12 g de chlorhydrate de glycinate de méthyle, de 12 g de tamis 4Å et de 5,6 cm³ de triéthylamine dans 100 cm³ de dichlorométhane. Après traitement, on obtient 7,9 g de (fluoro-2

benzylidèneamino)acétate de méthyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

10 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par 15 exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

20 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

25 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions 30 peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante,

en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

5 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

10 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastro-intestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la 15 prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la diskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments, comme constricteurs 20 de la pupille de l'oeil, comme analgésiques, comme potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateurs de l'appétit.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la 25 voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à 30 traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
5	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
10	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
15	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
20	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

EXEMPLE C

25 On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

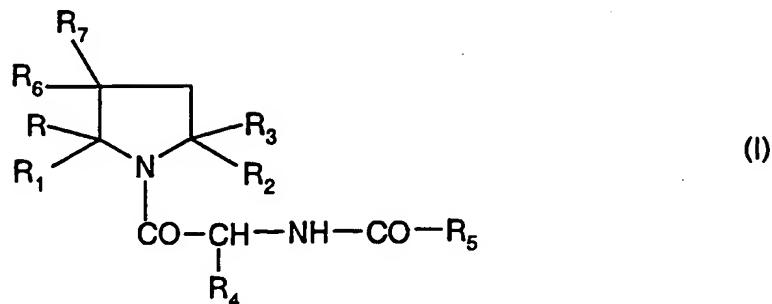
	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzyllique.....	0,06 cm ³
30	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm ³

60

- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 cm³
- Eau.....q.s.p. 4 cm³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle

5 R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphénylalkyle, cinnamyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thièneyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoy-carbonyle, -CO-NR₈R₉, -NH-CO-CH₃, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

10 15 20

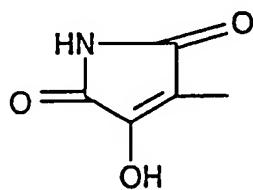
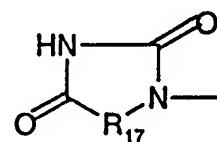
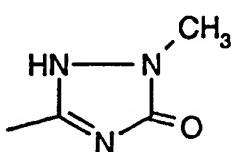
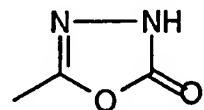
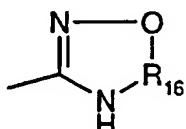
R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀, -(CH₂)_m-O-CO-R₁₁, -(CH₂)_m-NR₁₂R₁₃ ou un radical oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkyl-3 oxadiazolyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₅ représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphtyle, indolyle, quinolyle ou phénylamoно dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle,

5 trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, 10 -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₄, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -CO-NH-CO-R₁₄, 15 -CO-NH-SO₂-R₁₄, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₅, -CO-NH-R₁₅,



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

20 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle, 5 trifluorométhoxy,

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

R₉ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio, 10

ou bien R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, 15

R₁₀ représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR₁₂R₁₃,

R₁₁ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR₁₂R₁₃,

R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio, 20

R₁₃ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio, 25

ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, 30

R₁₄ représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R₁₅ représente un radical tétrazolyl-5,

5 R₁₆ représente C=O ou S=O,

R₁₇ représente O ou C=O,

n est égal à 0, 1 ou 2,

m est égal à 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

10 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène,

étant entendu que, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

les racémiques et les énantiomères de ces composés et leurs sels.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R
20 représente un radical isopropylidène, cyclohexyle, tétrahydrophényle, cyclopentadiène, dihydrophényle, norbornyle, adamantyle ou norbornényle, les racémiques et les énantiomères de ces composés et leurs sels.

3 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels lorsque R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle celui-ci est un cycle pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, morpholino ou tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine, les racémiques et les énantiomères de ces composés et leurs sels.

4 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels lorsque R₁₂ et R₁₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle celui-ci est un cycle pipéridino, perhydroazépiny-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indolinyl-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle, les racémiques et les énantiomères de ces composés et leurs sels.

5 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxy-carbonyle, -CO-NR₈R₉, -NH-CO-CH₃, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

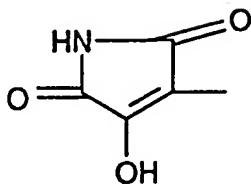
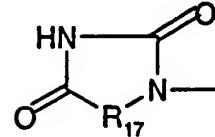
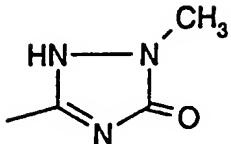
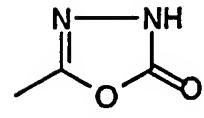
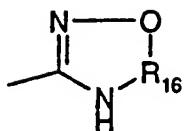
R₁ représente un atome d'hydrogène,

R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀,

R₃ représente un atome d'hydrogène,

R₄ représente un atome d'hydrogène,

R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₄, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -CO-NH-CO-R₁₄, -CO-NH-SO₂-R₁₄, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₅, -CO-NH-R₁₅.



ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxane-1,3-yl-5,

R₆ représente un atome d'hydrogène,

R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou phénylsulfonyle
5 dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis
parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro,
amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy,

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou
10 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

R₉ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement
substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halo-
gène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

15 ou bien R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes
de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substi-
tué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₀ représente un radical hydroxy ou alcoxy,

R₁₄ représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R₁₅ représente un radical tétrazolyl-5,

5 R₁₆ représente C=O ou S=O,

R₁₇ représente O ou C=O,

n est égal à 0, 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

10 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène

les racémiques et les énantiomères de ces composés ainsi que leurs sels.

6 - Composés choisis parmi

acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4
15 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),

acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4
pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

20 acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3
phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-
(2RS,4SR,5RS),

acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4
pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4
pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[(amino-4 phényle)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[(acétamido-4 phényle)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

5 acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (diméthylamino-4 phényle)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényle)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

10 acide ({[(chloro-4 phényle)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[(fluoro-2 phényle)-5 (fluoro-2 phényle)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

15 acide ({[(fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

acide ({[(fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

20 acide ({[(fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényle)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

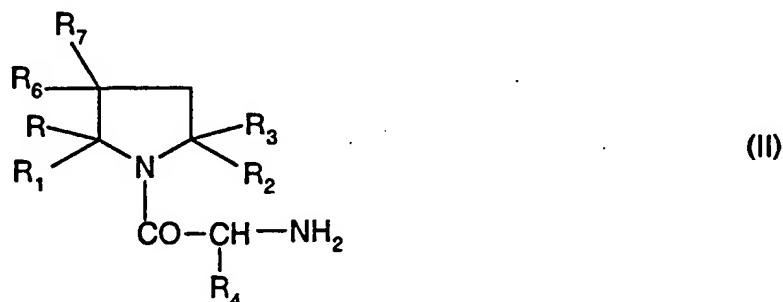
acide ({[(amino-4 phényle)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),

25 acide ({[(acétamido-4 phényle)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényle)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

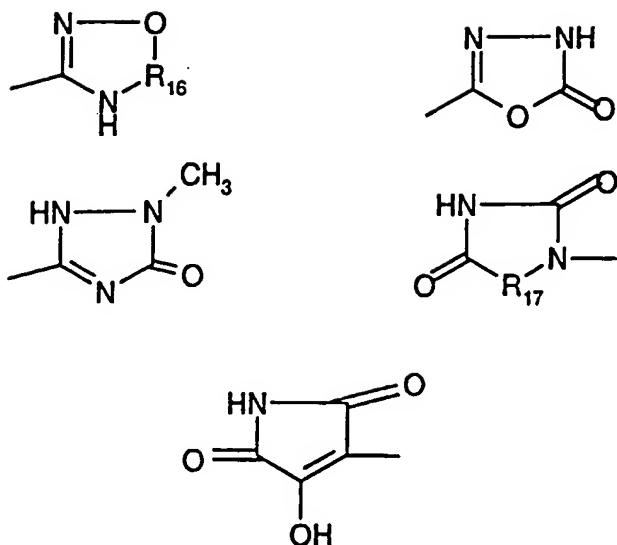
acide ({[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényle)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

ainsi que leurs sels.

7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué caractérisé en ce que l'on fait 5 réagir un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le N,N'-diimidazole carbonyle, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformiate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :

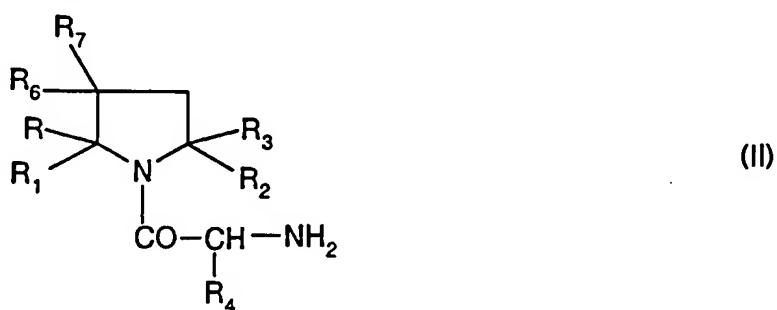


10 dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur une aniline dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₄, -SO₂-NH-SO₂-R₁₄, -CO-NH-CO-R₁₄, -CO-NH-SO₂-R₁₄, -B(OH)₂, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₅, -CO-NH-R₁₅,



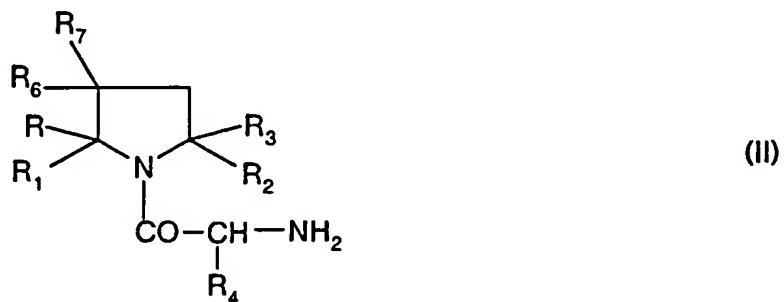
ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5, alk, alk', X, R₁₄, R₁₅, R₁₆ et R₁₇ ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

5 8 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, 5 nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk, -CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-COOX ou 10 -alk'-COOX dans lesquels X est un radical alkyle ou phénylalkyle et alk et alk' ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₅ représente un radical phényle éventuellement substitué, naphtyle, indolyle, quinolyle caractérisé en ce que 15 l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et R₇ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule HOOC-R₅ dans laquelle R₅ 20 a les mêmes significations que précédemment ou un dérivé réactif de cet acide, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, -alk-COOX, -O-alk-COOX, -alk'-COOX, -CH=CH-COOX, 25 -CO-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -C(=NOH)-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX et X représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse ou

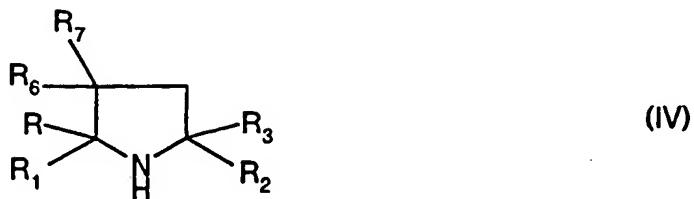
hydrogénolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel X est un radical alkyle ou phénylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
5 revendication 1 pour lesquels R₅ représente un radical phénylamino dont le
noyau phényle est substitué par un radical hydroxyiminoalkyle ou
alcoxyiminoalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de
formule (I) correspondant pour lequel R₅ représente un radical phénylamino
dont le noyau phényle est substitué par un radical acyle, sur un dérivé de
10 formule :

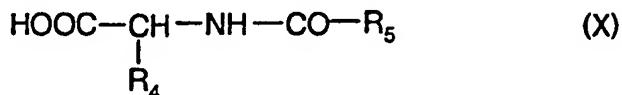


dans laquelle R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
15 revendication 1 pour lesquels R₂ représente une chaîne -(CH₂)_n-CO-R₁₀,
R₁₀ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle
ou -NR₁₂R₁₃, R₇ représente un radical alkylsulfonyle, -SO₂-NR₈R₉ ou
phénylsulfonyle dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
20 alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino,
trifluorométhyle, trifluorométhoxy et R₅ représente un radical phényle
éventuellement substitué, naphtyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont
le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substi-
tuants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, al-
25 kylthio, trifluorométhyle, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, alcoxycarbonyle,
carbamoyle, alcoxyiminoalkyle, alcoxyaminocarbonyle, -alk-O-CO-alk,
-CH=CH-alk', -alk-O-alk, trifluorométhylsulfonamido, -alk-SO₃H (sous forme
de sel), -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -S-alk-COOX,
-SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX,
30 -alk-COOX ou -alk'-COOX dans lesquels X représente un radical alkyle ou
phénylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R₂ et R₇ ont les mêmes significations que précédemment et R, R₁, R₃ et R₆ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule :



5

dans laquelle R₅ a les mêmes significations que ci-dessus ou un dérivé réactif de cet acide et R₄ a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la
 10 revendication 1 pour lesquels R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical amino caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical nitro, isole le produit et le transforme éventuellement en sel

15 14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical monométhylamino caractérisé en ce que l'on méthyle un composé de formule (I) correspondant pour lesquel R₇ représente un radical phénylsulfonyle dont le phényle est substitué par un radical amino, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

15 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6.

16 - Médicaments selon la revendication 15 utilisables pour le traitement ou la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte... nal Application No
PCT/FR 95/00796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/06 A61K31/40 C07D207/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 01167 (RHONE-POULENC) 21 January 1993 see the whole document -----	1-16
A	EP,A,0 160 436 (ROBINS) 6 November 1985 see claim 1 see tables I,II -----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

1	Date of the actual completion of the international search 15 September 1995	Date of mailing of the international search report 27.09.95
	Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LIV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Kissler, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9301167	21-01-93	FR-A- 2678938		15-01-93
		AT-T- 120732		15-04-95
		AU-B- 662345		31-08-95
		AU-A- 2327592		11-02-93
		CA-A- 2102697		11-01-93
		CZ-A- 9400049		13-04-94
		DE-D- 69201956		11-05-95
		EP-A- 0527069		10-02-93
		EP-A- 0593639		27-04-94
		ES-T- 2071510		16-06-95
		JP-T- 6509331		20-10-94
		NO-A- 934300		26-11-93
		NZ-A- 243514		28-03-95
EP-A-0160436	06-11-85	AU-B- 565886		01-10-87
		AU-A- 3811685		17-10-85
		CA-A,C 1247093		20-12-88
		JP-A- 60228454		13-11-85
		US-A- 4593102		03-06-86
		US-A- 4642348		10-02-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem.	Internationale No
PCT/FR 95/00796	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 6 C07K5/06 A61K31/40 C07D207/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 6 C07K C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,93 01167 (RHONE-POULENC) 21 Janvier 1993 voir le document en entier ---	1-16
A	EP,A,0 160 436 (ROBINS) 6 Novembre 1985 voir revendication 1 voir tableaux I,II -----	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *I* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'iniquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constitutrice la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 15 Septembre 1995	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27.09.95
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LIV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Téx. 31 651 epo nl, Fax. (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Kissler, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern : Internationale No

PCT/FR 95/00796

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-9301167	21-01-93	FR-A-	2678938	15-01-93
		AT-T-	120732	15-04-95
		AU-B-	662345	31-08-95
		AU-A-	2327592	11-02-93
		CA-A-	2102697	11-01-93
		CZ-A-	9400049	13-04-94
		DE-D-	69201956	11-05-95
		EP-A-	0527069	10-02-93
		EP-A-	0593639	27-04-94
		ES-T-	2071510	16-06-95
		JP-T-	6509331	20-10-94
		NO-A-	934300	26-11-93
		NZ-A-	243514	28-03-95
EP-A-0160436	06-11-85	AU-B-	565886	01-10-87
		AU-A-	3811685	17-10-85
		CA-A, C	1247093	20-12-88
		JP-A-	60228454	13-11-85
		US-A-	4593102	03-06-86
		US-A-	4642348	10-02-87